

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/001932

International filing date: 09 February 2005 (09.02.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2004-032421  
Filing date: 09 February 2004 (09.02.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 21 April 2005 (21.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

28.02.2005

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日                      2 0 0 4 年    2 月    9 日  
Date of Application:

出 願 番 号                      特 願 2 0 0 4 - 0 3 2 4 2 1  
Application Number:

パリ条約による外国への出願  
に用いる優先権の主張の基礎  
となる出願の国コードと出願  
番号

The country code and number  
of your priority application,  
to be used for filing abroad  
under the Paris Convention, is

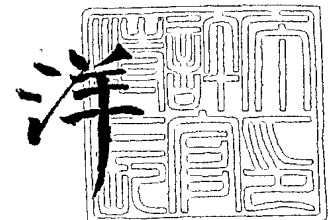
J P 2 0 0 4 - 0 3 2 4 2 1

出 願 人                      三 菱 ウ ェ ル フ ァ ー マ 株 式 有 限 公 司  
Applicant(s):

2 0 0 5 年    4 月    7 日

特 許 庁 長 官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



【書類名】 特許願  
【整理番号】 MN04014  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 A61K 31/415  
A61P 39/06  
C07D231/26

【発明者】  
【住所又は居所】 千葉県市川市国府台一丁目 1 0 番 2 号  
【氏名】 吉野 英

【発明者】  
【住所又は居所】 東京都中央区日本橋本町二丁目 2 番 6 号 三菱ウェルファーマ株  
式会社 東京オフィス内  
【氏名】 米岡 孝友

【特許出願人】  
【識別番号】 000006725  
【氏名又は名称】 三菱ウェルファーマ株式会社

【代理人】  
【識別番号】 100082511  
【氏名又は名称】 高柳 昌生

【手数料の表示】  
【予納台帳番号】 013114  
【納付金額】 21,000円

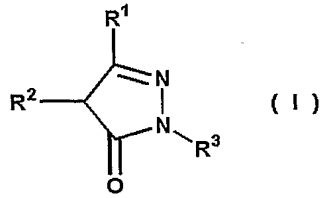
【提出物件の目録】  
【物件名】 特許請求の範囲 1  
【物件名】 明細書 1  
【物件名】 要約書 1  
【包括委任状番号】 0114651

## 【書類名】 特許請求の範囲

## 【請求項 1】

筋萎縮性側索硬化症又は筋萎縮性側索硬化症に起因する症状を治療するための薬剤であって、そのような治療を必要とする患者に下記一般式 (I)

## 【化 1】



(式中、 $R^1$ は水素原子、アリール、炭素数1~5のアルキル又は総炭素数3~6のアルコキシカルボニルアルキルを表し、 $R^2$ は、水素原子、アリールオキシ、アリールチオ、炭素数1~5のアルキル又は1~3のヒドロキシアルキルを表し、あるいは、 $R^1$ 及び $R^2$ は、共同して炭素数3~5のアルキレンを表し、 $R^3$ は水素原子、炭素数1~5のアルキル、炭素数5~7のシクロアルキル、炭素数1~3のヒドロキシアルキル、ベンジル、ナフチル又はフェニル、又は炭素数1~5のアルコキシ、炭素数1~3のヒドロキシアルキル、総炭素数2~5のアルコキシカルボニル、炭素数1~3のアルキルチオ、炭素数1~4のアルキルアミノ、総炭素数2~8のジアルキルアミノ、ハロゲン原子、トリフルオロメチル、カルボキシル、シアノ、水酸基、ニトロ、アミノ、及びアセトアミドからなる群から選ばれる同一若しくは異なる1~3個の置換基で置換されたフェニルを表す。) で表されるピラゾロン誘導体を60mg、若しくは該ピラゾロン誘導体の生理的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物のピラゾロン誘導体60mg相当量を1日1回投与することを特徴とする薬剤。

## 【請求項 2】

ピラゾロン誘導体が3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オンである請求項1に記載の薬剤。

## 【請求項 3】

患者に対し14日~6ヶ月間投与される事の特徴とする請求項1又は2に記載の薬剤。

## 【請求項 4】

14日又は10日間の投与後に休薬期間を含む請求項1から3のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 5】

投与が持続的投与である請求項1から4いずれかに記載の薬剤。

## 【請求項 6】

持続的投与の時間が60分間である請求項5に記載の薬剤。

## 【請求項 7】

ピラゾロン誘導体60mg、若しくは該ピラゾロン誘導体の生理的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物のピラゾロン誘導体60mg相当量の投与が60分間の持続的投与と実質的に同等となる投与形態である請求項1から6のいずれかに記載の薬剤。

## 【請求項 8】

筋萎縮性側索硬化症に起因する症状が呼吸機能の低下、音声言語障害、嚥下障害、又は手足の運動障害である請求項1から7のいずれかに記載の薬剤。

【書類名】明細書

【発明の名称】筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 又はALSに起因する疾患の新規治療剤

【技術分野】

【0001】

本発明は、筋萎縮性側索硬化症 (以下、ALSと記すこともある。) 又はALSに起因する症状の進行抑制及び/又は治療するための薬剤に関する。

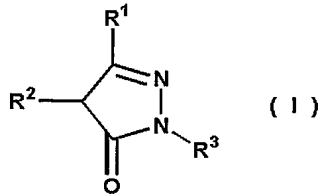
【背景技術】

【0002】

下式(I)

【0003】

【化1】



【0004】

(式中、 $R^1$  は水素原子、アリール、炭素数1~5のアルキル又は総炭素数3~6のアルコキシカルボニルアルキルを表し、 $R^2$  は、水素原子、アリールオキシ、アリールチオ、炭素数1~5のアルキル又は1~3のヒドロキシアルキルを表し、あるいは、 $R^1$  及び $R^2$  は、共同して炭素数3~5のアルキレンを表し、 $R^3$  は水素原子、炭素数1~5のアルキル、炭素数5~7のシクロアルキル、炭素数1~3のヒドロキシアルキル、ベンジル、ナフチル又はフェニル、又は炭素数1~5のアルコキシ、炭素数1~3のヒドロキシアルキル、総炭素数2~5のアルコキシカルボニル、炭素数1~3のアルキルチオ、炭素数1~4のアルキルアミノ、総炭素数2~8のジアルキルアミノ、ハロゲン原子、トリフルオロメチル、カルボキシル、シアノ、水酸基、ニトロ、アミノ、及びアセトアミドからなる群から選ばれる同一若しくは異なる1~3個の置換基で置換されたフェニルを表す。) で表されるピラゾロン誘導体については、発明者の知る限り、医薬の用途として、脳機能正常化作用(特許文献1参照)、過酸化脂質生成抑制作用(特許文献2参照)、抗潰瘍作用(特許文献3参照)、血糖上昇抑制作用(特許文献4参照)、眼疾患予防・治療剤(特許文献5参照)及び筋萎縮性側索硬化症治療剤(特許文献5参照)等が知られている。

【0005】

しかしながら、これらの各刊行物には、該ピラゾロン誘導体がALS治療に有用であることは、示唆ないし教示されているものの、患者に対する投与形態、投与量及び投与回数等は具体的に開示されていない。

【0006】

一般に医薬品の効能追加の承認には新たな臨床試験において最適な投与方法を確認する必要がある。また、投与方法の変更によっては従来知られていなかった副作用発現等の可能性も検討する必要がある、従来技術においてピラゾロン誘導体のALS治療に対する有効性が示唆されていた場合であっても、当業者が当該疾患に対する最適な投与方法を予測することは困難である。

【特許文献1】特公平5-31523号公報

【特許文献2】特公平5-35128号公報、例1の化合物

【特許文献3】特開平3-215425号公報

【特許文献4】特開平3-215426号公報

【特許文献5】特開平07-025765号公報

【特許文献6】国際公開公報W002/34264号

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

## 【0007】

本発明の課題は、ALS治療に必要な患者に対し、副作用等の発現を最小限にしながら、治療上有効な量のピラゾロン誘導体を投与する方法を提供することにある。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0008】

本発明者は上記の課題を解決すべく鋭意努力した結果、2001年6月以来、脳保護剤(一般名「エダラボン」、商品名「ラジカット」：三菱ウェルファーマ株式会社製造・販売)として上市されている医薬組成物が、その用法、用量並びに投与期間を変更することによりALS又はALSに起因する症状の進行抑制及び/又は治療に有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

## 【発明の効果】

## 【0009】

本発明の薬剤はALS又はALSに起因する症状の進行抑制及び/又は治療に有用である。

## 【発明を実施するための最良の形態】

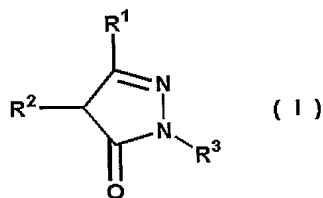
## 【0010】

本発明は、以下の薬剤に関する。

(1) 下記の式(I)

## 【0011】

## 【化1】



## 【0012】

(式中、各記号は前記と同義である。)

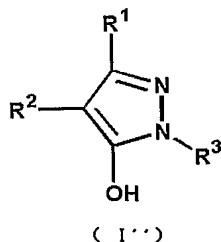
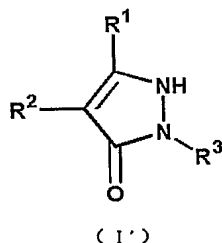
本発明の薬剤に含有される前記式(I)のピラゾロン誘導体は、合目的な任意の方法により合成することができ、好ましい合成方法の例としては特開昭62-108814号公報に記載されている製造方法が挙げられる。

## 【0013】

本発明の薬剤の有効成分としては、遊離形態の前記式(I)のピラゾロン誘導体を用いてもよいが、任意の水和物又は溶媒和物、あるいは、前記式(I)のピラゾロン誘導体又はその任意の水和物若しくは溶媒和物の生理的に許容される塩を用いることもできる。なお、該ピラゾロン誘導体には特公平5-31523号公報第5欄上段の化学構造式に示されるような互変異性体(下式(I')又は(I''))が存在するが、本発明の薬剤の有効成分には、これらの異性体のすべてが包含されることはいうまでもない。

## 【0014】

## 【化2】



## 【0015】

前記式(I)において、R¹の定義におけるアリール基としては、フェニル基並びにメチル

基、ブチル基、メトキシ基、ブトキシ基、塩素原子及び水酸基等の置換基で置換されたフェニル基等が挙げられる。

【0016】

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>の定義における炭素数1～5のアルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基等が挙げられる。

【0017】

R<sup>1</sup>の定義における総炭素数3～6のアルコキシカルボニルアルキル基としては、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロポキシカルボニルメチル基、メトキシカルボニルエチル基、メトキシカルボニルプロピル基等が挙げられる。

【0018】

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>の定義における炭素数3～5のアルキレン基としては、トリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基、メチルトリメチレン基、エチルトリメチレン基、ジメチルトリメチレン基、メチルテトラメチレン基等が挙げられる。

【0019】

R<sup>2</sup>の定義におけるアリールオキシ基としては、フェノキシ基、p-メチルフエノキシ基、p-メトキシフェノキシ基、p-クロロフェノキシ基、p-ヒドロキシフェノキシ基等が挙げられ、アリールチオ基としては、フェニルチオ基、p-メチルフェニルチオ基、p-メトキシフェニルチオ基、p-クロロフェニルチオ基、p-ヒドロキシフェニルチオ基等が挙げられる。

【0020】

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>の炭素数3～5のアルキレン基としては、トリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、メチルトリメチレン基、エチルトリメチレン基、ジメチルトリメチレン基、及びメチルテトラメチレン基等が挙げられる。

【0021】

R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>の定義における炭素数1～3のヒドロキシアルキル基としては、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基等が挙げられる。R<sup>3</sup>の定義における炭素数5～7のシクロアルキル基としては、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等が挙げられる。

【0022】

R<sup>3</sup>の定義において、フェニル基の置換基における炭素数1～5のアルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基等が挙げられ、総炭素数2～5のアルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基等が挙げられ、炭素数1～3のアルキルチオ基としては、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基等が挙げられ、炭素数1～4のアルキルアミノ基としては、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ブチルアミノ基等が挙げられ、総炭素数2～8のジアルキルアミノ基としては、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基等が挙げられる。

【0023】

本発明で用いる式(I)の化合物の具体例としては、例えば、以下に示す化合物が挙げられる。

- 3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン、
- 3-メチル-1-(2-メチルフェニル)-2-ピラゾリン-5-オン、
- 3-メチル-1-(3-メチルフェニル)-2-ピラゾリン-5-オン、
- 3-メチル-1-(4-メチルフェニル)-2-ピラゾリン-5-オン、
- 3-メチル-1-(3, 4-ジメチルフェニル)-2-ピラゾリン-5-オン、
- 1-(4-エチルフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、
- 3-メチル-1-(4-プロピルフェニル)-2-ピラゾリン-5-オン、
- 1-(4-ブチルフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、
- 1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、

1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
1-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
1-(3-メトキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
1-(4-メトキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
1-(3, 4-ジメトキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
1-(4-エトキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
3-メチル-1-(4-プロポキシフェニル)-2-ピラゾリン-5-オン、  
1-(4-ブトキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
1-(2-クロロフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
1-(3-クロロフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
1-(3, 4-ジクロロフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
1-(4-ブromoフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
1-(4-フルオロフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
1-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
1-(3-メチルチオフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
1-(4-メチルチオフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
4-(3-メチル-5-オキソ-2-ピラゾリン-1-イル)安息香酸、  
1-(4-エトキシカルボニルフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
1-(4-ニトロフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
3-エチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン、  
1-フェニル-3-プロピル-2-ピラゾリン-5-オン、  
1, 3-ジフェニル-2-ピラゾリン-5-オン、  
3-フェニル-1-(p-トリル)-2-ピラゾリン-5-オン、  
1-(4-メトキシフェニル)-3-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン、  
1-(4-クロロフェニル)-3-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン、  
3, 4-ジメチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン、  
4-イソブチル-3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン、  
4-(2-ヒドロキシエチル)-3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン、  
3-メチル-4-フェノキシ-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン、  
3-メチル-4-フェニルチオ-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン、  
2, 3a, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2-フェニルインダゾール-3-オン、  
3-(エトキシカルボニルメチル)-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン、  
1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン、3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
1, 3-ジメチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
1-エチル-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
1-ブチル-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
1-(2-ヒドロキエチル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
1-シクロヘキシル-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
1-ベンジル-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
1-( $\alpha$ -ナフチル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
1-メチル-3-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン、  
3-メチル-1-(4-メチルフェニル)-2-ピラゾリン-5-オン、  
1-(4-ブチルフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
1-(4-メトキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
1-(4-ブトキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
1-(4-ヒドロキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
1-(3, 4-ジヒドロキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
1-(2-ヒドロキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、



1-(3-ヒドロキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
1-(4-ヒドロキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
1-(3, 4-ジヒドロキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
1-(4-ヒドロキシフェニル)-3-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン、  
1-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
1-(4-アミノフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
1-(4-メチルアミノフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
1-(4-エチルアミノフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
1-(4-ブチルアミノフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
1-(4-ジメチルアミノフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
1-(アセトアミドフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン、  
1-(4-シアノフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン。

#### 【0024】

前記式(I)のピラズロン誘導体の塩としては、酸付加塩又は塩基付加塩を用いることができる。例えば、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、若しくはリン酸塩などの鉱酸塩；メタンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩、若しくはフマル酸塩などの有機酸塩；ナトリウム塩、カリウム塩、若しくはマグネシウム塩などの金属塩；アンモニウム塩；又は、エタノールアミン若しくは2-アミノ-2-メチル-1-プロパノールなどの有機アミン塩などを用いることができるが、生理的に許容されるものであれば塩の種類は特に限定されることはない。本発明の薬剤の有効成分である前記式(I)の化合物又はその塩の1種又は2種以上をそのまま患者に投与してもよいが、好ましくは、有効成分と薬理学的及び製剤学的に許容しうる添加物を加え、当業者に周知な形態の製剤として提供されるべきである。

#### 【0025】

薬理学的及び製剤学的に許容しうる添加物としては、例えば、賦形剤、崩壊剤ないし崩壊補助剤、結合剤、滑沢剤、コーティング剤、色素、希釈剤、基剤、溶解剤ないし溶解補助剤、等張化剤、pH調節剤、安定化剤、噴射剤、及び粘着剤等を用いることができる。経口投与に適する製剤の例としては、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、液剤、又はシロップ剤等を挙げることができ、非経口投与に適する製剤としては、例えば、注射剤、点滴剤、又は坐剤などを挙げることができる。

#### 【0026】

経口投与に適する製剤には、添加物として、例えば、ブドウ糖、乳糖、D-マンニトール、デンプン、又は結晶セルロース等の賦形剤；カルボキシメチルセルロース、デンプン、又はカルボキシメチルセルロースカルシウム等の崩壊剤又は崩壊補助剤；ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、又はゼラチン等の結合剤；ステアリン酸マグネシウム又はタルク等の滑沢剤；ヒドロキシプロピルメチルセルロース、白糖、ポリエチレングリコール又は酸化チタン等のコーティング剤；ワセリン、流動パラフィン、ポリエチレングリコール、ゼラチン、カオリン、グリセリン、精製水、又はハードファット等の基剤を用いることができる。

#### 【0027】

注射あるいは点滴用に適する製剤には、注射用蒸留水、生理食塩水、プロピレングリコール等の水性あるいは用時溶解型注射剤を構成しうる溶解剤又は溶解補助剤；ブドウ糖、塩化ナトリウム、D-マンニトール、グリセリン等の等張化剤；無機酸、有機酸、無機塩基又は有機塩基等のpH調節剤等の製剤用添加物を用いることができる。

#### 【0028】

なお、上記の式(I)の化合物を有効成分とする脳保護剤(注射剤)が、すでに臨床において使用されているので(一般名「エダラボン」、商品名「ラジカット」：三菱ウェルファーマ株式会社製造・販売)、本発明の薬剤に使用するピラズロン誘導体として、上記市販製剤をそのまま用いることができる。

#### 【0029】

本発明の薬剤の持続的投与としては、点滴静注等が挙げられる。

【0030】

本発明の薬剤における休薬期間として適切な期間は2日、又は2週間等であり、患者の状態を観察しながら好ましい期間を選択することが出来る。

【0031】

本発明の薬剤における60分間の持続的投与と実質的に同等となる投与形態としては、例えば、徐放化した経口剤、舌下錠、経皮的な投与方法等が挙げられる。

【0032】

ALSに起因する症状としては、例えば、呼吸機能の低下、音声言語障害、嚥下障害、又は手足の運動障害などの臨床症状を挙げることができる。

【0033】

この用語は、上記の定義に合致するかぎり最も広義に解釈されるべきであり、疾患名の異同に拘泥して解釈されるべきではない。

【0034】

なお、ALSに相当する疾患であるか否かは熟練した医師ならば容易に診断可能である。

【0035】

本発明の薬剤における投与経路は特に限定されず、経口的または非経口的に投与することができる。

【0036】

本発明の薬剤におけるピラゾロン誘導体の投与量は、患者の年齢や状態などの条件に応じて適宜選択可能であるが、一般的には、成人に対して60mg程度を1日1回、点滴等により投与するか、0.1~100mg/kg程度を経口的に投与することが好ましい。点滴等により投与する場合には、例えば、特開昭63-132833号公報に記載された注射剤などを用いることが好適である。なお、本発明の薬剤の有効成分である上記化合物は安全性が高く（マウス腹腔内投与LD<sub>50</sub> 2012 mg/kg；ラット経口投与LD<sub>50</sub> 3, 500mg/kg：Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, 1981-1982）、発癌性もないことが証明されている（National Cancer Institute Report, 89, 1978）。

【実施例】

【0037】

以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例に限定されることはない。

【0038】

合成例：1-フェニル-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オンの合成

エタノール50ml中にアセト酢酸エチル13.0g及びフェニルヒドラジン10.8gを加え、3時間還流撹拌した。反応液を放冷後、析出した結晶をろ取し、エタノールより再結晶して、表題の化合物11.3gを無色結晶として得た。

収率 67%

融点 127.5~128.5℃。

【0039】

実験例1 投与半年後の有効性評価

(実施例1)

ALS患者5名に、「ラジカット注30mg」（エダラボン30mg含有）1アンプルを1日1回、1回に30分間をかけて静脈内投与することを14日間連日して行なった（第1期投与）。第1期終了後2週間の観察（休薬）期間を置いた後、同様の静脈内投与を10日間（土日祝日は未投与）行なった（第2期投与）。以後、第2期投与と同様の措置を4回繰り返した（第3-6期投与）。

【0040】

(実施例2)

ALS患者14名に、「ラジカット注30mg」（エダラボン30mg含有）2アンプルを1日1回、1回に60分間をかけて静脈内投与することを14日間連日して行なった（第1期投与）。第1期

終了後2週間の観察（休薬）期間を置いた後、同様の静脈内投与を10日間（土日祝日は未投与）行なった（第2期投与）。以後、第2期投与と同様の措置を4回繰り返した（第3-6期投与）。

### 【0041】

<ALSFRS-R（主要評価項目）>

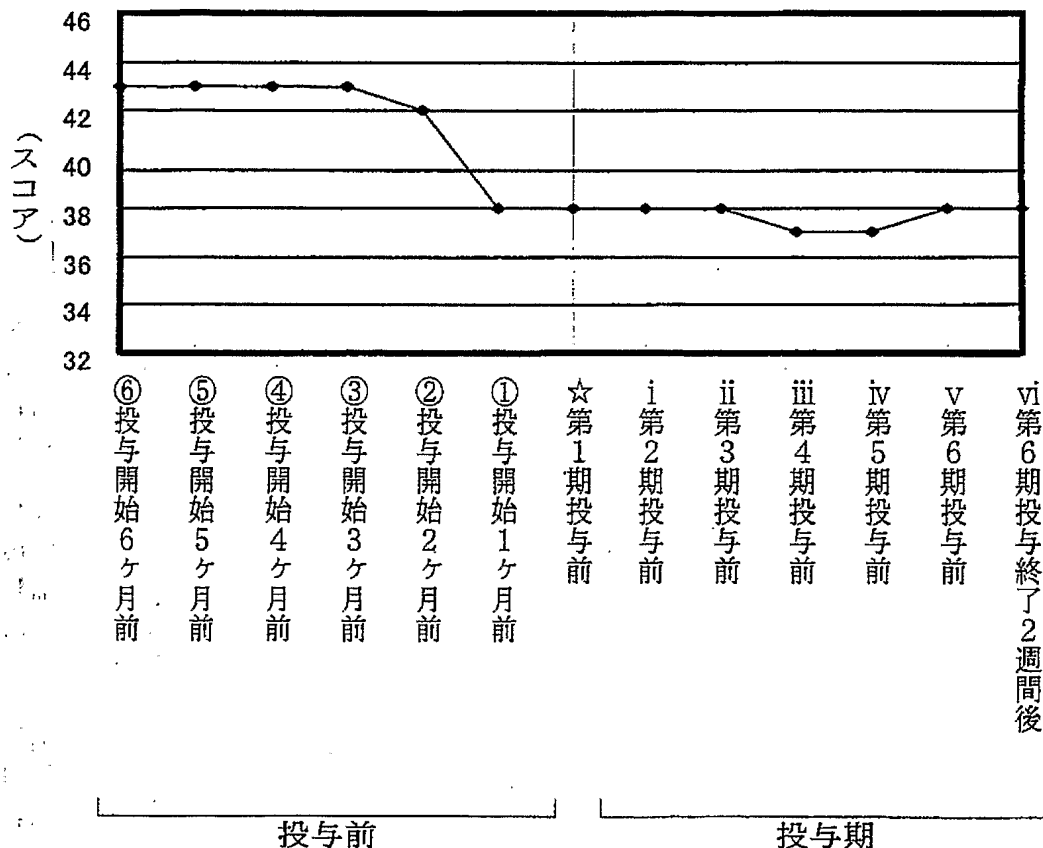
a) 累積差に基づく評価方法

ALSFRS-R(Revised ALS Functional Rating Scale、参考文献；脳神経,53(4):346-355,2001)について「薬剤投与前」と「薬剤投与期」の推移の比較に基づいて、「第1期投与前」（☆）を基点とし、以下のように患者毎に評価を行った。

### 【0042】

【表1】

ALSFRS-R の評価スケジュール



### 【0043】

1) 各差を求める

投与前の差 = (☆第1期投与前) - (各投与開始前)

投与期の差 = (各期投与前) - (☆第1期投与前)

2) 1) で求めた各差の合計を求める

投与前の差の合計 (Aとする)

$A = (\star - 1) + (\star - 2) + (\star - 3) + (\star - 4) + (\star - 5) + (\star - 6)$

投与期の差の合計 (Bとする)

$B = (i - \star) + (ii - \star) + (iii - \star) + (iv - \star) + (v - \star) + (vi - \star)$

3) 各差の平均を求める

2) で求めた各差の合計の平均を算出し各々の累積差とした（投与前は1）～6）、投与期

は $i \sim v_i$ と共に「6時点」であることから6で割る)。

【0044】

投与前差の累積 $=A/6$

投与期差の累積 $=B/6$

4) 各累積差の比率を求める

3) で求めた各平均から投与前の累積差 ( $A/6$ ) と投与期の累積差 ( $B/6$ ) の比を下記の式) から算出した。

【0045】

(式) 投与期の累積差/投与前の累積差 $\times 100$

すなわち、[累積差の比率 (%) = ( $B/6$ ) / ( $A/6$ )  $\times 100$ ]として算出した。

5) 判定基準

4) で求めた「累積差の比率」を以下のような判定基準に基づき有効性評価を行った。比率が50%以下を「抑制」、: 比率が50%より大きくかつ100%より小さいものを「やや抑制」、比率が100%以上を「不変」と判定した。

【0046】

b) 累積差に基づく判定

症例毎のALSFRS-Rの累積差に基づく判定を投与群毎に集計した結果を表2に示した。抑制率(「抑制」の割合)は30mg群で20%(1例/5例中)、60mg群で50%(7例/14例中)であった。

【0047】

【表2】

ALSFRS-R 累積差に基づく判定				
投与群	判 定			
	抑制	やや抑制	不変	抑制率
30mg 群	1 (1)	3 (2)	1 (1)	20.0%
60mg 群	7 (5)	1 (1)	6 (3)	50.0%

これらの結果から、本発明の薬剤における投与方法が、脳保護剤としての投与方法に比べ、筋萎縮性側索硬化症の進展評価尺度を示すALSFRS-Rの低下を抑える効果が認められる。

【0048】

実験例2 投与半年後の安全性評価

実験例1の患者における臨床検査項目を測定した。

【0049】

(測定方法) 大型多項目自動分析装置(日立製Automatic Analyzer 7600-020s)を用いて、薬剤投与前後における下記の各検査項目を測定した。

【0050】

以下に投与前後の変動値(平均)を示すように、本発明の薬剤における投与方法においてエダラボンの投与後に臨床検査値が上昇することは無かった。

【0051】

【表 3】

検査項目	投与前	投与後	例数
GOT (IU/I)	26.7	24.4	47
GPT (IU/I)	33.2	26.8	47
$\gamma$ -GTP (IU/I)	38.7	34.8	43
BUN (mg/dl)	13.0	13.0	46
Creatinin (mg/dl)	0.47	0.47	36
CK (IU/I)	168	137	48

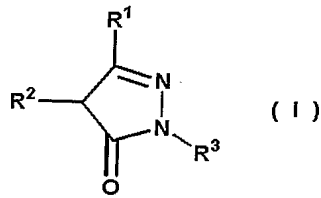
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 筋萎縮性側索硬化症（ALS）又はALSに起因する症状の進行抑制及び/又は治療のための医薬を提供する。

【解決手段】 ALS又はALSに起因する疾患の治療が必要な患者に対する、下記の式

【化1】



(式中の各記号は明細書記載のものと同義である。)で示されるピラゾロン誘導体の用法、用量並びに投与期間に特徴を有する薬剤。

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 4 - 0 3 2 4 2 1
受付番号	5 0 4 0 0 2 1 0 1 5 2
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0 0 9 4
作成日	平成 1 6 年 2 月 1 0 日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成16年 2月 9日

特願 2 0 0 4 - 0 3 2 4 2 1

ページ： 1/E

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 6 7 2 5 ]

1. 変更年月日

2 0 0 1 年 1 0 月 1 日

[変更理由]

住所変更

住 所

大阪府大阪市中央区平野町 2 丁目 6 番 9 号

氏 名

三菱ウェルファーマ株式会社